



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **"ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ"**

υπό

**ΓΕΩΡΓΙΟΥ Α. ΤΣΟΥΜΑΡΟΠΟΥΛΟΥ**

Ειδικού Αναισθησιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

## **Επιβλέπουσα:**

Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπουσα)
2. Αθανάσιος Χαλκιάς, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **Αναπληρωματικό μέλος:**

Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**“Perioperative assessment of thrombotic and bleeding risk for patient and procedure”**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί το τελικό μέρος των μεταπτυχιακών σπουδών πάνω στη θρόμβωση και την αντιθρομβωτική αγωγή, έναν τομέα της ιατρικής σε συνεχή εξέλιξη και με ευρεία εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κα Αρναούτογλου Ελένη, που με τον ενθουσιασμό της για το αντικείμενο της αντιθρομβωτικής αγωγής με ενέπνευσε να παρακολουθήσω αυτό το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών και με τις σημαντικές παρεμβάσεις της, ως κύρια Επιβλέπουσα, διετέλεσε καθοριστικό ρόλο στην εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Θα ήθελα επίσης να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας κο Αθανάσιο Χαλκιά και τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κο Μιλτιάδη Ματσάγκα. Επιθυμώ ακόμη να ευχαριστήσω θερμά το τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και ιδιαίτερα τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κο Μιλτιάδη Ματσάγκα, για την εξαιρετική ιδέα και την άρτια υλοποίηση του μεταπτυχιακού κύκλου σπουδών, με υψηλού επιπέδου ομιλητές και γνώμονα πάντα τις νεότερες εξελίξεις. Τέλος αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τον κύριο Νικόλαο Ρούσα, Επιμελητή Αγγειοχειρουργικής στο Π.Γ.Ν. Λάρισας και αναπληρωματικό μέλος της τριμελούς επιτροπής στην παρούσα διπλωματική εργασία, για τη συμβολή του στην απρόσκοπτη λειτουργία των σεμιναρίων, καθώς και τη γραμματέα κα Ξανθή Σακκά, για την άμεση ανταπόκριση σε κάθε ζήτημα με ζήλο και εξαιρετική διάθεση συνεργασίας.

*Γεώργιος Τσουμαρόπουλος*

## Περίληψη

Η εκτίμηση του συνολικού, ασθενούς και επέμβασης, θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου είναι το πρώτο βήμα της περιεπεμβατικής διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής. Το υψηλό ποσοστό των επεμβάσεων για τις οποίες απαιτείται ρύθμιση της αντιθρομβωτικής αγωγής, η ποικιλομορφία τους, οι ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή σύμφωνα και με την αντιθρομβωτική αγωγή που λαμβάνει καθώς και η έλλειψη υψηλής ποιότητας δεδομένων, καθιστούν την προσέγγιση και τη ρύθμιση της αντιθρομβωτικής αγωγής συχνό και δυσεπίλυτο πρόβλημα. Για την επίλυσή του απαιτείται η συνεργασία πολλαπλών ειδικοτήτων ούτως ώστε να βρεθεί ή κατάλληλη στρατηγική, ιδανικά εξατομικευμένη για τον κάθε ασθενή και το είδος της επέμβασης στο οποίο θα υποβληθεί. Ο κίνδυνος που οφείλεται στην επέμβαση προσδιορίζεται από το είδος της, την τεχνική της χειρουργικής ομάδας και την ανάγκη για επείγουσα ή προγραμματισμένη διενέργειά της. Ο κίνδυνος που αποδίδεται στον ασθενή, καθορίζεται από τα κλινικά χαρακτηριστικά του και την αντιθρομβωτική αγωγή που λαμβάνει (αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά). Ο συνολικός αιμορραγικός κίνδυνος θα αναδείξει την αναγκαιότητα και τη στιγμή της διακοπής και επανέναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής, ενώ ο συνολικός θρομβωτικός κίνδυνος την ανάγκη για γεφύρωση. Η ομάδα των ειδικών αφού εξετάσει τα οφέλη και τις ενδεχόμενες επιπλοκές, θα πρέπει να τα συζητήσει με τον ασθενή και να λάβει την συγκατάθεσή του. Προτείνεται, κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα, να θεσπίζει κατευθυντήριες γραμμές, σύμφωνα πάντα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και τις ιδιαιτερότητές του.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Περιεπεμβατική εκτίμηση, περιεγχειρητική εκτίμηση, αντιθρομβωτική αγωγή, αντιπηκτική αγωγή, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, θρομβωτικός κίνδυνος επέμβασης, αιμορραγικός κίνδυνος επέμβασης, θρομβωτικός κίνδυνος ασθενή, αιμορραγικός κίνδυνος ασθενή

## **Abstract**

Assessment of thrombotic and bleeding risk for patient and procedure is the first step for the perioperative management of antithrombotic treatment. The great number and diversity of surgical procedures, combined with the special characteristics of every patient and his antithrombotic therapy, as well as the scarcity of high quality data, render the assessment and management of antithrombotic therapy a common and complex problem. A consensus of various medical specialties is required in order to decide the appropriate strategy, ideally individualized for every patient and type of procedure. The procedural risk depends on the nature, the urgency of the procedure and the surgical technique. Patients risk is defined by his clinical characteristics and the antithrombotic therapy (anticoagulants or antiplatelets). The combined, patient and surgery, bleeding risk will determine whether and when to interrupt the antithrombotic therapy, as well as the time to restart after the procedure. On the other hand combined thrombotic risk will indicate the need for bridging. Once the group of specialists have evaluated the benefits and potential complications, they must decide alongside with the patient and obtain his consensus. The development of institutional guidelines and hospital policies in accordance with the international guidelines and the particularities of every institution is recommended.

**Key words:** perioperative assessment, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, procedure thrombotic risk, procedure bleeding risk, patient thrombotic risk, patient bleeding risk

Στους γονείς μου  
Αλέξανδρο και Ελένη

## **Πίνακας Περιεχομένων**

### **Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή**

1.1	Εισαγωγικά στοιχεία.....	1
1.2	Σκοπός της μελέτης.....	2

### **Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία**

2.1	Συλλογή υλικού.....	3
-----	---------------------	---

### **Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα**

3.1	Εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου οφειλόμενων στην επέμβαση.....	4
3.1.1	Θρομβωτικός κίνδυνος οφειλόμενος στην επέμβαση.....	4
3.1.2	Αιμορραγικός κίνδυνος οφειλόμενος στην επέμβαση.....	7
3.2	Εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου οφειλόμενου στον ασθενή.....	11
3.2.1	Θρομβωτικός κίνδυνος των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.....	11
3.2.2	Θρομβωτικός κίνδυνος των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.....	16
3.3	Εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου οφειλόμενου στον ασθενή.....	19
3.3.1	Αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.....	19
3.3.2	Αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.....	24

### **Κεφάλαιο 4**

4.1	Συζήτηση.....	27
4.2	Συμπεράσματα.....	32

<b>Βιβλιογραφία</b> .....	33
---------------------------	----

# **Κεφάλαιο 1**

## **Εισαγωγή**

### **1.1. Εισαγωγικά στοιχεία**

Η εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου που διατρέχει ο ασθενής κατά τη διενέργεια μίας επέμβασης αποτελεί το πρώτο βήμα και βασική προϋπόθεση για την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής. Πρέπει να λαμβάνει υπόψιν τα χαρακτηριστικά του ασθενή, την αντιθρομβωτική αγωγή και το λόγο για τον οποίο την λαμβάνει, το είδος της επέμβασης που θα υποβληθεί, καθώς επίσης και τις συνέπειες που θα έχει ένα θρομβωτικό ή ένα αιμορραγικό συμβάν.

Παγκοσμίως, περίπου 3 εκατομμύρια ασθενείς υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοαυλικής πρόθεσης (stent) κάθε χρόνο. Από αυτούς, περίπου το 7% με 17% θα χρειαστεί μη καρδιολογική χειρουργική επέμβαση εντός ενός έτους από την τοποθέτηση του stent.<sup>1</sup> Το ποσοστό είναι ακόμη μεγαλύτερο εάν υπολογίσουμε κι αυτούς που θα υποβληθούν σε επεμβατικές πράξεις, όπως στεφανιογραφία ή ενδοσκοπήση του πεπτικού.<sup>2</sup> Επιπλέον, 6 εκατομμύρια ασθενείς, περίπου το 1/6 των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, θα χρειαστούν περιεπεμβατική ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής ετησίως.<sup>3</sup>

Η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ενέχει τον κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοαυλικής πρόθεσης και εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ η συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, αυξάνει τον κίνδυνο περιεπεμβατικής αιμορραγίας.<sup>1,4</sup> Αντίστοιχα η σωστή χρονική στιγμή διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής και η γεφύρωσή της, όπου απαιτείται, μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (θρόμβωση μηχανικών βαλβίδων, εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων, πνευμονικών εμβολών και ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων) χωρίς να αυξήσει τον περιεπεμβατικό αιμορραγικό κίνδυνο.



Ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αυτός που θα αναδείξει την ανάγκη διακοπής και την κατάλληλη χρονική στιγμή επανέναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής, ενώ ο θρομβωτικός κίνδυνος την ανάγκη γεφύρωσης.<sup>5</sup>

Λόγω της έλλειψης υψηλής ποιότητας δεδομένων η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής παραμένει ένα κοινό, δυσεπίλυτο πρόβλημα, που απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων κατά την περιεπεμβατική περίοδο.<sup>2,3,6</sup> Οι εμπλεκόμενες ειδικότητες θα πρέπει να συνυπολογίσουν τις συνέπειες διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής έναντι του κινδύνου αιμορραγίας από τη συνέχισή της και να προτείνουν τη βέλτιστη περιεπεμβατική στρατηγική, ιδανικά, εξατομικευμένη για τον κάθε ασθενή. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη πρέπει να συζητηθούν με τον ίδιο τον ασθενή και αφού τα κατανοήσει να δώσει τη συγκατάθεσή του.<sup>7</sup>

## **1.2 Σκοπός της μελέτης**

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την εκτίμηση του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου που ενέχει η διενέργεια μίας επέμβασης καθώς και του θρομβωτικού ή αιμορραγικού περιεπεμβατικού κινδύνου που προσδίδει στον ασθενή η διακοπή ή συνέχιση της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Αρχικά θα εξετασθεί ο θρομβωτικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος που αποδίδεται στο είδος της επέμβασης. Εν συνεχεία θα εκτιμηθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά και ο θρομβωτικός κίνδυνος από την περιεπεμβατική διακοπή τους. Παρομοίως θα εκτιμηθεί ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά, και ο περιεπεμβατικός αιμορραγικός κίνδυνος που οφείλεται στην αγωγή.

## **Κεφάλαιο 2**

### **Μεθοδολογία**

#### **2.1 Συλλογή υλικού**

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία ανασκοπική εργασία η οποία συμπεριέλαβε διεθνή βιβλιογραφία. Η αναζήτηση αυτής πραγματοποιήθηκε αρχικά μέσω των διεθνών ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed, Scopus και το UpToDate. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: procedure thrombotic risk, procedure bleeding risk, procedure haemorrhagic risk, patient thrombotic risk, patient bleeding risk, patient haemorrhagic risk, antiplatelet therapy, anticoagulant therapy. Οι ερευνητικές εργασίες που αναδείχθηκαν διασταυρώθηκαν με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής (ESC: European Society of Cardiology), Αμερικάνικης (AHA: American Heart Association) και Καναδικής (CCS: Canadian Cardiovascular Society) καρδιολογικής εταιρίας, της Ελληνικής (Ε.Α.Ε.: Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία), Γαλλικής (SFAR: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) και Ευρωπαϊκής (ESA: European Society of Anaesthesiology) αναισθησιολογικής εταιρίας, καθώς και με τις οδηγίες διαχείρισης αντιθρομβωτικών φαρμάκων του υπουργείου υγείας της Αυστραλίας (NSW Health). Επιλέχθηκαν οι εργασίες της τελευταίας εικοσαετίας, δεδομένου ότι πριν το 2000 υπάρχουν ελάχιστες, οι περισσότερες από τις οποίες αναθεωρήθηκαν σε νεότερες δημοσιεύσεις. Δόθηκε ιδιαίτερη βαρύτητα σε εργασίες και συστάσεις που δημοσιεύτηκαν από πλέον καταξιωμένους ειδικούς στο αντικείμενο, οι οποίοι συνέβαλαν στη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών πολλών εταιριών. Μετά τη μελέτη των εργασιών, των οδηγιών και των βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων προέκυψαν 59 άρθρα τα οποία συμπεριλήφθηκαν στη διπλωματική εργασία.

## **Κεφάλαιο 3**

### **Αποτελέσματα**

#### **3.1 Εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου οφειλόμενων στην επέμβαση**

Η κατηγοριοποίηση του θρομβωτικού και του αιμορραγικού κινδύνου, που οφείλεται στην επέμβαση, είναι ανεξάρτητη της αντιθρομβωτικής αγωγής του ασθενή. Η ταξινόμηση των επεμβάσεων αναλόγως του θρομβωτικού ή του αιμορραγικού κινδύνου είναι χαμηλής τεκμηρίωσης και πρέπει να συνεκτιμάται με την εμπειρία και την τεχνική που χρησιμοποιεί η κάθε χειρουργική ομάδα.<sup>8</sup>

##### **3.1.1 Θρομβωτικός κίνδυνος οφειλόμενος στην επέμβαση**

Ο θρομβωτικός κίνδυνος των επεμβάσεων χαρακτηρίζεται τόσο από την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όσο και από τις ισχαιμικές επιπλοκές που μπορεί να εκδηλωθούν (έμφραγμα του μυοκαρδίου). Εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της επέμβασης και στην απάντηση του οργανισμού στο χειρουργικό ερέθισμα. Κλινικά σημαντικοί παράγοντες αποδιδόμενοι στην επέμβαση, που αυξάνουν τον θρομβωτικό – ισχαιμικό κίνδυνο, είναι:<sup>9-13</sup>

- το είδος της επέμβασης: οι επεμβάσεις καρδιάς και αγγείων ενέχουν μεγαλύτερο θρομβωτικό κίνδυνο από τις μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις
- η τεχνική: οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, η διενέργεια πνευμοπεριτοναίου, η ανάρροπη θέση (Trendelenburg) και ο αποκλεισμός (clamping) της αορτής αυξάνουν τον θρομβωτικό και ισχαιμικό κίνδυνο
- η διάρκεια: ο θρομβωτικός κίνδυνος αυξάνεται σε επεμβάσεις μεγαλύτερες των 3 ωρών
- η διεγχειρητική υποθερμία (< 35° C)

- η σημαντική απώλεια αίματος
- η ανακατανομή υγρών

Η νευροενδοκρινική απάντηση του οργανισμού στο χειρουργικό ερέθισμα (stress), πυροδοτείται από την ιστική βλάβη και οδηγεί σε συμπαθητική διέγερση, αγγειόσπασμο και αυξημένες ανάγκες οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Επιπρόσθετα παρατηρείται διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ θρομβωτικού και ινωδολυτικού μηχανισμού με αύξηση της θρομβωτικής διάθεσης μετεγχειρητικά.<sup>9,13</sup>

Ήδη από τη δεκαετία του '90 έγινε προσπάθεια να κατηγοριοποιηθούν οι επεμβάσεις ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης θανατηφόρων και μη, επεισοδίων ισχαιμίας του μυοκαρδίου.<sup>13</sup> Το 1996 ο Eagle et al. κατηγοριοποίησε τις επεμβάσεις σύμφωνα με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιολογικού συμβάντος, σε χαμηλού (<1%), μεσαίου (<5%) και υψηλού (>5%) κινδύνου.<sup>14</sup> Το 2012 ο L.G. Glance et al. αναλύοντας τα δεδομένα 298.772 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μη-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, πρότειναν ένα παρακλίνιο εργαλείο (score) πρόβλεψης του ποσοστού θνητότητας εντός 30 ημερών από την επέμβαση. Το score λαμβάνει υπόψιν τη φυσική κατάσταση του ασθενή κατά ASA (American Society of Anesthesiology physical status classification system)<sup>15,16</sup>, τη διαστρωμάτωση των επεμβάσεων σε χαμηλού, μεσαίου και υψηλού βαθμού επικινδυνότητας για καρδιολογικά συμβάντα και τον επείγοντα ή μη χαρακτήρα της επέμβασης.<sup>17</sup>

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική και η Ευρωπαϊκή Αναισθησιολογική Εταιρία, εξέδωσαν το 2014 κοινές κατευθυντήριες οδηγίες στις οποίες κατηγοριοποίησαν τις χειρουργικές επεμβάσεις ανάλογα με το ποσοστό εμφάνισης καρδιολογικού συμβάντος (θάνατος ή έμφραγμα του μυοκαρδίου) εντός 30 ημερών από την επέμβαση. Το ποσοστό αυτό δε λαμβάνει υπόψη τις συννοσηρότητες του ασθενή<sup>9</sup> (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Εκτιμώμενος θρομβωτικός κίνδυνος ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης<sup>a,b</sup>

Χαμηλός κίνδυνος < 1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επιφανειακές επεμβάσεις<sup>c</sup></li> <li>• Επεμβάσεις στο μαστό</li> <li>• Οδοντιατρικές</li> <li>• Επεμβάσεις στο θυρεοειδή αδένα</li> <li>• Οφθαλμολογικές επεμβάσεις</li> <li>• Επανορθωτικές επεμβάσεις</li> <li>• Επεμβάσεις καρωτίδων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης, ενδαρτηρεκτομή)</li> <li>• Ελάσσονες Γυναικολογικές</li> <li>• Ελάσσονες ορθοπεδικές (μηνισκεκτομή)</li> <li>• Ελάσσονες ουρολογικές (διουρηθρική προστατεκτομή)</li> </ul>
Ενδιάμεσος κίνδυνος 1 – 5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενδοπεριτοναϊκές επεμβάσεις: σπληνεκτομή, πλαστική αποκατάσταση διαφραγματοκήλης, χολοκυστεκτομή</li> <li>• Επεμβάσεις καρωτίδων σε συμπτωματικούς ασθενείς (τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης, ενδαρτηρεκτομή)</li> <li>• Αγγειοπλαστική περιφερικών αρτηριών</li> <li>• Ενδοαυλική αποκατάσταση ανευρύσματος</li> <li>• Επεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου</li> <li>• Μείζονες νευροχειρουργικές ή ορθοπεδικές επεμβάσεις (σπονδυλική στήλη και ισχίο)</li> <li>• Μείζονες ουρολογικές και γυναικολογικές επεμβάσεις</li> <li>• Μεταμόσχευση νεφρού</li> <li>• Ελάσσονες ενδοθωρακικές επεμβάσεις</li> </ul>
Υψηλός κίνδυνος > 5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείζονες αγγειοχειρουργικές και επεμβάσεις στην αορτή</li> <li>• Ανοιχτή επαναγγείωση των κάτω άκρων, ακρωτηριασμός, ανοιχτή εμβολεκτομή</li> <li>• Επεμβάσεις δωδεκαδακτύλου και παγκρέατος</li> <li>• Ηπατεκτομή</li> <li>• Οισοφαγεκτομή</li> <li>• Αποκατάσταση διάτρησης εντέρου</li> <li>• Επινεφριδεκτομή</li> <li>• Ολική κυστεκτομή</li> <li>• Πνευμονεκτομή</li> <li>• Μεταμοσχεύσεις: ήπατος, πνεύμονα</li> </ul>

<sup>a</sup> Η εκτίμηση του θρομβωτικού - ισχαιμικού κίνδυνου των επεμβάσεων, είναι μία ευρεία προσέγγιση της πιθανότητας, εντός 30 ημερών, καρδιαγγειακού θανάτου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου που λαμβάνει υπόψιν μόνο την εκάστοτε χειρουργική επέμβαση, χωρίς να συνυπολογίσει τις συννοσηρότητες του ασθενή.

<sup>b</sup> Προσαρμοσμένη από Glance et al<sup>17</sup>

<sup>c</sup>Επιφανειακές χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. παροχέτευση αποστήματος, ελάσσονες εκτομές δέρματος)<sup>18</sup>

### 3.1.2 Αιμορραγικός κίνδυνος οφειλόμενος στην επέμβαση

Ο αιμορραγικός κίνδυνος των επεμβάσεων εξαρτάται από το είδος της επέμβασης και τη διάρκειά της. Αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο ενέχουν οι επεμβάσεις σε αγγειοβριθή όργανα (νεφροί, σπλήνας, ήπαρ), ογκολογικές, ουρολογικές, μείζονες γαστρεντερολογικές, καρδιοχειρουργικές και αυτές με διάρκεια μεγαλύτερη των 45 λεπτών. Επίσης στην κατηγορία υψηλού αιμορραγικού κινδύνου εμπίπτουν και επεμβάσεις στις οποίες ακόμη και μικρής έκτασης αιμορραγία μπορεί να επιφέρει σοβαρή βλάβη οργάνων, όπως οι νευροχειρουργικές και η νευραξονική αναισθησία.

Η κατηγοριοποίηση των επεμβατικών πράξεων αναλόγως του αιμορραγικού κινδύνου τους παραμένει αμφιλεγόμενη και έχει χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης.<sup>14,8</sup> Τα δεδομένα προκύπτουν από μικρές μελέτες παρατήρησης ή αναφορές περιστατικών και τη γνώμη των ειδικών (expert opinion).<sup>8</sup> Η διαστρωμάτωση βασίζεται την περιεγχειρητική συχνότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας έως και 2 ημέρες μετεγχειρητικά, σύμφωνα με την οποία οι επεμβάσεις χαρακτηρίζονται ως υψηλού (συχνότητα > 2%) και χαμηλού κινδύνου (< 2%)<sup>11,19</sup> ενώ σπανιότερα συναντάμε και κατηγορία ενδιάμεσου αιμορραγικού κινδύνου.<sup>8</sup>

Η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης BRIDGE<sup>20</sup> από τους Nathan et al. έδειξε ότι η πιθανότητα των ασθενών να εμφανίσουν μείζονα αιμορραγία έως και 30 μέρες από την επέμβαση, ήταν τριπλάσια στις υψηλού κινδύνου επεμβάσεις από ότι για αυτές με χαμηλό κίνδυνο (5,5% έναντι 2%).<sup>21</sup> Ανάλογα δεδομένα προήλθαν και από τη μελέτη PAUSE για τους ασθενείς που λαμβάνουν άμεσους αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα X (DOACs: Direct Oral Anticoagulants), από την οποία προκύπτει ότι η συχνότητα για τις υψηλού κινδύνου επεμβάσεις είναι 2,48%, ενώ αυτή των επεμβάσεων χαμηλού/μέτριου αιμορραγικού κινδύνου 0.9%.<sup>3</sup>

Από τις μελέτες BRUISE-CONTROL<sup>22</sup> και COMPARE<sup>23</sup> προκύπτει ότι η συνέχιση των κουμαρινικών αντιπηκτικών δεν αυξάνει τον περιεπεμβατικό αιμορραγικό κίνδυνο κατά την εμφύτευση βηματοδότη/απινιδωτή και κατά τον διακαθετηριακή κατάλυση στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης BRUISE CONTROL-2<sup>24</sup> για τους ασθενείς που λαμβάνουν DOACs. Επίσης η μετανάλυση 4519 επεμβάσεων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής στις διαγνωστικές ενδοσκοπήσεις του γαστρεντερικού και τις ελάχιστονες δερματολογικές, οφθαλμολογικές (αφαίρεση καταρράκτη) και οδοντιατρικές επεμβάσεις δεν αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.<sup>25</sup>

Με βάση τα παραπάνω η Επιστημονική Επιτροπή της Διεθνούς Κοινότητας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis) προτείνει το διαχωρισμό των επεμβάσεων για τις οποίες απαιτείται διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής σε χαμηλού/μεσαίου (κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας εντός 30 ημερών από την επέμβαση 0% - 2%) και υψηλού (κίνδυνος > 2%) κινδύνου. Ενώ τις επεμβάσεις που μπορούν να γίνουν χωρίς διακοπή των αντιπηκτικών τις χαρακτηρίζει ως «ελάχιστου αιμορραγικού κινδύνου» (κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας εντός 30 ημερών από την επέμβαση ~ 0%) (πίνακας 2)<sup>5</sup>

Πίνακας 2: Διαστρωμάτωση του επεμβατικού αιμορραγικού κινδύνου όπως υποδεικνύεται από το ISTH Guidance Statement και τη μελέτη BRIDGE<sup>20,5</sup>

Επεμβάσεις <b>υψηλού</b> αιμορραγικού κινδύνου <sup>a</sup> (κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας εντός 30 ημερών από την επέμβαση > 2%)	Επεμβάσεις <b>χαμηλού/μεσαίου</b> αιμορραγικού κινδύνου <sup>c</sup> (κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας εντός 30 ημερών από την επέμβαση 0% - 2%)	Επεμβάσεις <b>ελάχιστου</b> αιμορραγικού κινδύνου <sup>e</sup> (κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας εντός 30 ημερών από την επέμβαση ~ 0%)
<p>Μείζονες επεμβάσεις με εκτεταμένη βλάβη ιστών</p> <p>Εξαίρεση κακοήθων όγκων (ειδικά συμπαγών)</p> <p>Μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις (ολική αρθροπλαστική ώμου)</p> <p>Πλαστική αποκατάσταση (επανορθωτικές επεμβάσεις)</p> <p>Επεμβάσεις του ουρολογικού και γαστρεντερικού συστήματος (ιδιαίτερα οι αναστομώσεις)</p> <p>Διουρηθρική προστατεκτομή, εκτομή ουροδόχου κύστης, θερμική κατάλυση όγκων</p> <p>Νεφρεκτομή, βιοψία νεφρού</p> <p>Πολυπεκτομή παχέος εντέρου</p> <p>Εντερεκτομή (bowel resection)</p> <p>Διαδερμική ενδοσκοπική τοποθέτηση γαστροστομίας (PEG), ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP)</p> <p>Επεμβάσεις αγγειοβριθών οργάνων (ήπαρ, σπλήνας, νεφροί)</p> <p>Καρδιοχειρουργικές, ενδοκράνιες και επεμβάσεις στο σπονδυλικό στήθος</p> <p>Οποιαδήποτε μείζονα επέμβαση (διάρκειας &gt; 45 λεπτών)</p> <p>Νευροαξονική αναισθησία<sup>b</sup></p>	<p>Αρθροσκόπηση</p> <p>Βιοψία δέρματος / λεμφαδένων</p> <p>Επεμβάσεις άκρας χειρός και άκρου ποδός</p> <p>Στεφανιογραφία<sup>d</sup></p> <p>Ενδοσκόπηση +/- λήψη βιοψίας από το γαστρεντερικό</p> <p>Κολονοσκόπηση +/- λήψη βιοψίας</p> <p>Διακοιλιακή υστερεκτομή</p> <p>Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή</p> <p>Πλαστική κοιλιοκήλης</p> <p>Επεμβάσεις αιμορροϊδών</p> <p>Βρογχοσκόπηση +/- λήψη βιοψίας</p> <p>Επισκληρίδιος αναισθησία</p>	<p>Ελάσσονες δερματολογικές επεμβάσεις (εκτομή δερματικών καρκίνων: βασικοκυτταρικό, ακανθοκυτταρικό, ατκινικές κερατώσεις, σπύλοι)</p> <p>Οφθαλμολογικές επεμβάσεις (καταρράκτης)</p> <p>Ελάσσονες οδοντιατρικές επεμβάσεις (εξαγωγές οδόντων, τοποθέτηση εμφυτευμάτων, έμφρακτα, καθαρισμός)</p> <p>Εμφύτευση βηματοδότη ή απινιδωτή</p>

<sup>a</sup>Καμία αντιθρομβωτική δράση κατά τη διενέργεια της επέμβασης (π.χ. προεπεμβατική διακοπή του φαρμάκου για χρόνο ίσο με 4 – 5 ημίσεις ζωής). <sup>b</sup>Συμπεριλαμβάνει την ενδοραχιαία και την επισκληρίδιο αναισθησία, λαμβάνοντας υπόψιν όχι μόνο την αιμορραγία, αλλά και τις συνέπειές της. <sup>c</sup>Επιτρέπεται η παραμονή μικρής αντιθρομβωτικής δράσης (π.χ. προεπεμβατική διακοπή του φαρμάκου για χρόνο ίσο με 2 – 3 ημίσεις ζωής).

<sup>d</sup>Η κερκιδική προσπέλαση ενέχει μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο από την μηριαία.

<sup>e</sup>Η επέμβαση μπορεί να γίνει με ασφάλεια υπό πλήρη αντιθρομβωτική κάλυψη (μπορεί να ληφθεί υπόψιν η παράλειψη τη δόσης, των άμεσων δρώντων από το στόμα αντιπηκτικών DOACs, την ημέρα της επέμβασης ούτως ώστε να αποφευχθεί η μέγιστη δράση τη στιγμή της επέμβασης).



Ανάλογη δημοσίευση εξέδωσε το 2018 στην Ιταλία μία ομάδα 22 διαφορετικών ειδικοτήτων, γνωστή στη βιβλιογραφία ως «surgery after stenting group», με οδηγίες για την περιεπεμβατική διαχείριση των ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή λόγω παρουσίας στεφανιαίων ενδοπροθέσεων.<sup>12</sup> Στη δημοσίευση κατηγοριοποιούν και τον αιμορραγικό κίνδυνο ορισμένων καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχουν χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Πίνακας 3: Αιμορραγικός κίνδυνος καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων

Αιμορραγικός Κίνδυνος	Είδος Επέμβασης
Χαμηλός	-
Μέτριος	Επιδιόρθωση βαλβίδας Αντικατάσταση βαλβίδας Αορτοστεφανιαία παράκαμψη με πάλλουσα καρδιά (OPCAB) Αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) Μίνι-θωρακοτομή Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας χωρίς διάνοιξη του θώρακα (TAo-TAVI, TA-TAVI)
Υψηλός	Επανεπεμβάσεις Αντικατάσταση βαλβίδας λόγω ενδοκαρδίτιδας Αορτοστεφανιαία παράκαμψη μετά από αποτυχημένη αγγειοπλαστική Επεμβάσεις στην αορτή (Διαχωρισμός αορτής) Επεμβάσεις υπό εξωσωματική κυκλοφορία διάρκειας > 120 λεπτών

OPCAB: off-pump coronary artery bypass, CABG: coronary artery bypass grafting, TAVI: transcatheter aortic valve implantation, TA: transapical, TAo: transaortic  
Προσαρμοσμένος από Rossini et al.<sup>12</sup>

### **3.2 Εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου οφειλόμενου στον ασθενή**

Ο Dr. Joseph A. Caprini είναι από τους πρώτους που ασχολήθηκαν με την εκτίμησης του θρομβωτικού κινδύνου των χειρουργικών ασθενών (1991)<sup>26</sup>. Το Caprini risk score υπολογίζει την πιθανότητα της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των ασθενών και τους κατατάσσει σε χαμηλού, μεσαίου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψιν μία πλειάδα παραγόντων:

- ανθρωπομετρικά στοιχεία (ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος), κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή (καρδιακή ανεπάρκεια, παρουσία αγγειακών παθήσεων, νεοπλασίες), φαρμακευτική αγωγή (λήψη αντιπηκτικών, ορμονικών σκευασμάτων)
- χαρακτηριστικά της επέμβασης (μείζονα/ελάσσονα, λαπαροσκοπική τεχνική), προηγούμενες επεμβάσεις
- πρόσφατα, εντός του μήνα συμβάντα (σήψη, πνευμονία), τραυματισμούς, κατάγματα (λεκάνης, ισχίου), λοιμώξεις, ισχαιμικά επεισόδια
- διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού και ιστορικό θρομβώσεων

Το score συμπεριλήφθηκε από το 2012 στις κατευθυντήριες οδηγίες του ACCP<sup>27</sup> και έχει επικυρωθεί από κλινικές μελέτες με την εφαρμογή σε περισσότερο από 17.000 ασθενείς.<sup>28</sup>

#### **3.2.1 Θρομβωτικός κίνδυνος των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή**

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου από τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από την αιτία για την οποία ο ασθενής λαμβάνει την αγωγή.<sup>29</sup> Εκτιμάται στο 40% τον πρώτο μήνα και στο 10% τους ακόλουθους 2 μήνες, ενώ ο συνολικός κίνδυνος στο πρώτο έτος κυμαίνεται στο 15%.<sup>30</sup> Συνεπώς, οι ασθενείς αυτοί, χρήζουν διαφορετικής προσέγγισης από εκείνους που δε λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή<sup>5,31</sup>

Αυξημένο θρομβωτικό κίνδυνο έχουν οι ασθενείς με μηχανική βαλβίδα καρδιάς, με ιστορικό προηγηθέντων θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή παραγόντων που προδιαθέτουν στην εκδήλωσή τους και οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.<sup>11</sup> Στους ασθενείς με μεταλλική προσθετική βαλβίδα, ιδιαίτερη σημασία έχει η θέση και ο τύπος της βαλβίδας. Οι μιτροειδείς βαλβίδες παρουσιάζουν μεγαλύτερο ετήσιο κίνδυνο θρόμβωσης από τις αορτικές (22% έναντι 10 – 12%) και οι παλαιότερες βαλβίδες σφαίρας-κλωβού ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης από ότι αυτές με δίσκο, ενώ οι λιγότερο θρομβογόνες είναι οι δίφυλλες. Ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι ακόμη μεγαλύτερος όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν στο ιστορικό τους ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, ακόμη και παροδικά (TIA: Transient ischemic Attack).<sup>11</sup> Στους ασθενείς με προηγθέν θρομβοεμβολικό επεισόδιο πρέπει να γνωρίζουμε τους προδιαθεσικούς παράγοντες που οδήγησαν στη θρόμβωση (θρομβοφιλία, φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας, ενεργός νεοπλασία) καθώς και το χρονικό διάστημα που έχει παρέλθει από το τελευταίο επεισόδιο. Ο κίνδυνος υποτροπής από ενδεχόμενη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής είναι 40% τον πρώτο μήνα και σταδιακά μειώνεται στο 10% τον δεύτερο και τρίτο μήνα. Μετά τους τρεις μήνες προσεγγίζει το 4% και συνεχίζει να μειώνεται στο διάστημα του πρώτου έτους από το θρομβοεμβολικό επεισόδιο.<sup>32</sup> Στην εκατοστιαία πιθανότητα ετήσιου θρομβωτικού κινδύνου των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή συμβάλλει η προχωρημένη ηλικία (>75 ετών), η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης, καρδιακής ανεπάρκειας και το ιστορικό προηγούμενου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ακόμη και παροδικού.<sup>11</sup> Οι παράγοντες αυτοί συνεκτιμώνται στο CHADS<sub>2</sub> score<sup>33</sup> και στη νεότερη έκδοσή του το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score<sup>34</sup>. Ασθενείς με CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 5$  και CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 7$  παρουσιάζουν υψηλό ετήσιο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>5</sup> Οι παράγοντες που συμπεριλαμβάνονται στα δύο score και τα εκατοστιαία ποσοστά κινδύνου φαίνονται στους πίνακες 4 και 5

Πίνακας 4: CHADS<sub>2</sub> score και % ετήσια πιθανότητα ισχαιμικού επεισοδίου ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία του ασθενή<sup>33</sup>

	Πάθηση / παράγοντας κινδύνου	βαθμολογία
<b>C</b>	Καρδιακή Ανεπάρκεια (Congestive heart failure)	1
<b>H</b>	Υπέρταση (Hypertension)	1
<b>A</b>	(Age) Ηλικία ≥ 75 years	1
<b>D</b>	Σακχαρώδης Διαβήτης (Diabetes mellitus)	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Προηγθέν εγκεφαλικό ή Παροδικό Ισχαιμικό Εγκεφαλικό ή Θρομβοεμβολικό επεισόδιο (Prior Stroke or TIA or Thromboembolism)	2

CHADS <sub>2</sub> Score	% Πιθανότητα ετήσιου κινδύνου <sup>41</sup>
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Πίνακας 5: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score και % ετήσια πιθανότητα ισχαιμικού επεισοδίου ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία του ασθενή κατά Friberg et al.<sup>35</sup>

	Πάθηση / παράγοντας κινδύνου	βαθμολογία
<b>C</b>	Καρδιακή Ανεπάρκεια (Congestive heart failure)	1
<b>H</b>	Υπέρταση (Hypertension)	1
<b>A<sub>2</sub></b>	(Age) Ηλικία ≥ 75 years	2
<b>D</b>	Σακχαρώδης Διαβήτης (Diabetes mellitus)	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Προηγθέν εγκεφαλικό ή Παροδικό Ισχαιμικό Εγκεφαλικό ή Θρομβοεμβολικό Επεισόδιο (Prior Stroke or TIA or Thromboembolism)	2
<b>V</b>	Αγγειακή Νόσος (Περιφερική Αρτηριοπάθεια, Έμφραγμα του μυοκαρδίου, Αθηροσκλήρωση) Vascular disease (e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque)	1
<b>A</b>	(Age) Ηλικία 65–74 years	1
<b>Sc</b>	(Sex category) Φύλο Θήλυ	1

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	Friberg 2012 <sup>44</sup>
0	0,2
1	0,6
2	2,2
3	3,2
4	4,8
5	7,2
6	9,7
7	11,2
8	10,8
9	12,2

Με βάσει τα παραπάνω το Αμερικάνικο Κολέγιο Θωρακοχειρουργών (ACCP: American College of Chest Physicians)<sup>36</sup> Πρότεινε την περιεγχειρητική διαστρωμάτωση των ασθενών σε τρεις κατηγορίες: υψηλού (ετήσια πιθανότητα > 10%), μεσαίου (5 – 10%) και χαμηλού (<5%) θρομβοεμβολικού κινδύνου. Αυτή η διαστρωμάτωση ακολουθήθηκε από τις περισσότερες μελέτες, όπως φάνηκε από τη μετανάλυση των Siegal et al.<sup>37</sup>, ενώ κάποιες κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς σε διπλό σχήμα (υψηλού – χαμηλού) θρομβωτικού κινδύνου.

Στις πιο πρόσφατες συστάσεις της η Διεθνής Κοινότητα Θρόμβωσης και Αιμόστασης (ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis)<sup>5</sup> θεωρεί ότι η τριπλή διαστρωμάτωση, που προτείνει το ACCP<sup>36,38</sup>, είναι προτιμητέα διότι ξεχωρίζει τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου από αυτούς με υψηλό κίνδυνο, που ενδεχομένως θα χρειαστούν γεφύρωση ή νοσηλεία και τους ασθενείς μετρίου κινδύνου, των οποίων η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται. (πίνακας 6)<sup>5</sup>

Πίνακας 6: Προτεινόμενη διαστρωμάτωση του περιεπεμβατικού θρομβοεμβολικού κινδύνου οφειλόμενου στα χαρακτηριστικά του ασθενή. Προσαρμοσμένο από τις οδηγίες του Αμερικάνικου κολεγίου Θωρακοχειρουργών (ACCP)

Θρομβοεμβολικός κίνδυνος	Μηχανική βαλβίδα	Κολπική Μαρμαρυγή	Φλεβική Θρομβοεμβολή / διαταραχές πήξης
Υψηλός (ετήσια πιθανότητα > 10% για ΑΘΕ ή μηνιαία >10% για ΦΘΕ)	Οποιαδήποτε μιτροειδική μηχανική βαλβίδα  Βαλβίδα με δίσκο ή με σφαίρα και κλωβό στη θέση της μιτροειδούς ή της αορτικής  Πρόσφατο (< 3μηνών ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό) <sup>b</sup>	CHADS <sub>2</sub> score 5 ή 6  CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score 7 ή μεγαλύτερο  Πρόσφατο (< 3μηνών ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό)  Ρευματική Βαλβιδοπάθεια	Έλλειψη πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S ή Αντιθρομβίνης  Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα  Συνδυαστικές κληρονομικές και ομόζυγες θρομβοφιλίες  Θρομβοεμβολή οφειλόμενη σε φίλτρο της κάτω κοίλης φλέβας  Παρουσία ενεργού καρκίνου <sup>c</sup>
Μέτριος (ετήσια πιθανότητα 4 – 10 % για ΑΘΕ ή μηνιαία 4 – 10% για ΦΘΕ)	Δίπτυχη αορτική βαλβίδα με ταυτόχρονη παρουσία μεϊζονων παραγόντων για εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>b</sup>	CHADS <sub>2</sub> score 3 ή 4  CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score 5 ή 6	Φλεβικό Θρομβοεμβολικό επεισόδιο εντός 3 – 12 μηνών  Καθ' έξιν θρομβοεμβολικά επεισόδια  Ετερόζυγες Θρομβοφιλίες  Ενεργός καρκίνος ή πρόσφατο ιστορικό καρκίνου
Χαμηλός (ετήσια πιθανότητα <4% για ΑΘΕ ή μηνιαία < 4% για ΦΘΕ)	Δίπτυχη αορτική βαλβίδα χωρίς την παρουσία μεϊζονων παραγόντων για εγκεφαλικό επεισόδιο	CHADS <sub>2</sub> score 0-2 (χωρίς προηγθέν ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό)  CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score 1- 4	Θρομβοεμβολικό επεισόδιο που συνέβη τουλάχιστον πριν από 12 μήνες

<sup>a</sup> Καρκίνος του παγκρέατος, του στομάχου, του εγκεφάλου, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

<sup>b</sup> Κολπική μαρμαρυγή, προηγθέν ισχαιμικό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό, υπέρταση, διαβήτης, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηλικία > 75 έτη.

<sup>c</sup> Ιστορικό καρκίνου την τελευταία πενταετία (με εξαίρεση τους δερματικούς καρκίνους που δεν είναι μελανώματα).

ΑΘΕ = αρτηριακή θρομβοεμβολή ΦΘΕ = φλεβική θρομβοεμβολή

### 3.2.2 Θρομβωτικός κίνδυνος των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Η διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων αυξάνει τον θρομβωτικό κίνδυνο περίπου κατά 2% στους ασθενείς στους ασθενείς που τα λαμβάνουν για δευτερογενή πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών και σε μεγαλύτερο βαθμό, έως 5%, στους στεφανιαίους ασθενείς.<sup>2,4</sup> Το ποσοστό αυτό είναι ακόμη μεγαλύτερο (8 – 10%) στους ασθενείς που φέρουν στεφανιαίες ενδοπροθέσεις, η θρόμβωση των οποίων επιφέρει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα (40% – 60%).<sup>2,39</sup> Όταν η διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών γίνεται με σκοπό τη διενέργεια μίας επέμβασης, τότε ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι ακόμη μεγαλύτερος διότι προστίθεται και ο θρομβωτικός κίνδυνος που προσδίδει η επέμβαση.

Η ομάδα της R. Rossini (Surgery After Stenting group) εισήγαγε την όρο του «συνδυασμένου ισχαιμικού κινδύνου» (“Combined Ischemic Risk”) για την εξατομικευμένη εκτίμηση του θρομβωτικού κινδύνου των ασθενών που φέρουν στεφανιαίες ενδοπροθέσεις και θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβασή.<sup>12</sup> Συνυπολογίζει το χρονικό διάστημα, από το καρδιολογικό επεισόδιο που οδήγησε στην αγγειοπλαστική έως την επέμβαση, τις συνέπειες της πρώιμης διακοπής της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πριν από την πλήρη ενδοθηλιοποίηση της ενδοπρόθεσης (ευάλωτη περίοδος<sup>40</sup>), τον τύπο της ενδοπρόθεσης, τα αγγειογραφικά χαρακτηριστικά της βλάβης και την κλινική εικόνα του ασθενή. Η χρονική απόσταση της επέμβασης από την αγγειοπλαστική και η ευάλωτη περίοδος, αποτελούν τροποποιήσιμους παράγοντες. Η τελευταία σχετίζεται με τον τύπο της ενδοπρόθεσης, τα αγγειογραφικά χαρακτηριστικά και την κλινική κατάσταση του ασθενή (πίνακας 7)<sup>12</sup>.

Πίνακας 7: Κλινικοί παράγοντες και Αγγειογραφικά χαρακτηριστικά που αυξάνουν το θρομβωτικό κίνδυνο στους ασθενείς που φέρουν στεφανιαίες ενδοπροθέσεις<sup>12</sup>

Κλινικοί παράγοντες κινδύνου	<p>Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ως αίτιο της διαδερμικής αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων</p> <p>Προηγηθέντα εμφράγματα του μυοκαρδίου</p> <p>Προηγηθείσα θρόμβωση της στεφανιαίας ενδοπρόθεσης υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή</p> <p>Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας &lt; 35%</p> <p>Χρόνια Νεφρική Νόσος</p> <p>Σακχαρώδης Διαβήτης</p>
Αγγειογραφικά χαρακτηριστικά / παράγοντες κινδύνου	<p>Πολλαπλές ή μεγάλου μήκους ενδαγγειακές προθέσεις (τουλάχιστον τρεις ή συνολικό μήκος ενδοπροθέσεων &gt;60 χιλιοστά)</p> <p>Ενδοπροθέσεις που αλληλοκαλύπτονται</p> <p>Ενδοπροθέσεις μικρής διαμέτρου (&lt; 2,5 χιλιοστών)</p> <p>Διακλαδιζόμενες βλάβες (με εμφύτευση 2 ενδοπροθέσεων)</p> <p>Εκτεταμένη νόσος των στεφανιαίων</p> <p>Ατελής επαναγγείωση</p> <p>Επεμβάσεις σε αγγεία με χρόνια ολική απόφραξη</p>

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2016 για τη διάρκεια της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, το Αμερικάνικο Κολέγιο Καρδιολογίας και η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία προτείνει τη διενέργεια των επεμβάσεων 6 μήνες μετά την τοποθέτηση ενδοπροθέσεων που εκλύουν αντιμυτωτικά φάρμακα (DES: drug eluting stents) ή τουλάχιστον 1 μήνα μετά από την τοποθέτηση μεταλλικών ενδοπροθέσεων χωρίς επικάλυψη (BMS: bare metal stents). Αντιθέτως αποτρέπει με ισχυρή σύσταση οποιαδήποτε προγραμματισμένη επέμβαση πριν την έλευση 3 μηνών από την τοποθέτηση DES.<sup>41</sup>

Παρόμοιες είναι και οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας που συστήνουν ιδανικά το διάστημα των 6 μηνών, από την τοποθέτηση DES, πριν τη διενέργεια προγραμματισμένων επεμβάσεων. Επισημαίνει επίσης ότι ο θρομβωτικός κίνδυνος των ενδοπροθέσεων νεότερης γενιάς είναι χαμηλότερος και μπορεί να επαρκεί συντομότερο



διάστημα από τη διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έως την επέμβαση.<sup>42</sup> Για το ενδιάμεσο διάστημα (3 με 6 μήνες) συνιστά τη διενέργεια της επέμβασης με διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εφόσον η αναβολή της επιφέρει μεγαλύτερο κίνδυνο από τη διακοπή της αγωγής. Ο θρομβωτικός κίνδυνος τον πρώτο μήνα μετά την αγγειοπλαστική είναι πολύ υψηλός και τυχόν επείγουσες επεμβάσεις πρέπει να διενεργούνται σε νοσοκομεία που διαθέτουν αιμοδυναμικό εργαστήριο.<sup>43</sup> Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική χωρίς την τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, ο θρομβωτικός κίνδυνος εξαρτάται από τα αίτια που οδήγησαν στη διενέργεια της αγγειοπλαστικής. Στην περίπτωση που προηγήθηκε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, μετά τον πρώτο έως τον έκτο μήνα, ενέχει υψηλότερο θρομβωτικό κίνδυνο από την περίπτωση που η αγγειοπλαστική διενεργήθηκε επιλεκτικά βάσει αγγειογραφικών ευρημάτων. Στην πρώτη περίπτωση η ένδειξη της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την προεγχειρητική διακοπή είναι IIa (μπορεί να θεωρηθεί), ενώ στη δεύτερη IIb, (πρέπει να θεωρηθεί).<sup>43</sup>

Οι ασθενείς που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλική αγωγή λόγω ενδαγγειακής πρόθεσης καρωτίδων ή κάτω άκρων διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο από τη διακοπή τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση.<sup>44</sup>

Αναλυτικά ο θρομβωτικός κίνδυνος σε σχέση με το είδος του stent και το χρονικό διάστημα από την αγγειοπλαστική έως την επέμβαση, περιγράφεται στον πίνακα 8<sup>12</sup>.

Πίνακας 8: Θρομβωτικός κίνδυνος ασθενών με στεφανιαία ενδοπρόθεση που θα υποβληθούν σε επέμβαση<sup>12</sup>

Ασθενείς που φέρουν στεφανιαία ενδοπρόθεση και κλινικά* ή αγγειογραφικά* χαρακτηριστικά αυξημένου ισχαιμικού κινδύνου						Ασθενείς που φέρουν στεφανιαία ενδοπρόθεση χωρίς κλινικά* ή αγγειογραφικά* χαρακτηριστικά αυξημένου ισχαιμικού κινδύνου				
Χρόνος από την αγγειοπλαστική έως την επέμβαση	POBA	BMS	DES πρώτης γενιάς	DES δεύτερης γενιάς	BVS	POBA	BMS	DES πρώτης γενιάς	DES δεύτερης γενιάς	BVS
< 1 μήνα	υψηλός	υψηλός	υψηλός	υψηλός	υψηλός	Υψηλός (< 2 εβδομάδες) Ενδιάμεσος	υψηλός	Υψηλός	υψηλός	υψηλός
1 – 3 μήνες	Ενδιάμεσος	υψηλός	υψηλός	υψηλός	υψηλός	χαμηλός	Ενδιάμεσος/ υψηλός	υψηλός	Ενδιάμεσος	υψηλός
4 – 6 μήνες	Ενδιάμεσος	υψηλός	υψηλός	Ενδιάμεσος / υψηλός	υψηλός	χαμηλός	Χαμηλός/ Ενδιάμεσος	Ενδιάμεσος	Χαμηλός/Ενδιάμεσος	υψηλός
6- 12 μήνες	Ενδιάμεσος	ενδιάμεσος	Ενδιάμεσος	Ενδιάμεσος	υψηλός	χαμηλός	χαμηλός	Ενδιάμεσος	χαμηλός	υψηλός
> 12 μήνες	χαμηλός	χαμηλός	χαμηλός	χαμηλός	Απροσδιόριστος	χαμηλός	χαμηλός	χαμηλός	χαμηλός	Απροσδιόριστος

\*Περιγράφονται στον πίνακα 7.

Η σύσταση για τα stent με βιοαπορροφήσιμα πολυμερή είναι η ίδια με αυτή για τα δεύτερης γενιάς stent που εκλύουν φάρμακα (DES).

BMS= bare-metal stent(s) (ενδοπροθέσεις χωρίς επικάλυψη), BVS= bioresorbable vascular scaffold (βιοαπορροφήσιμο αγγειακό ικρίωμα), PCI= percutaneous coronary intervention (διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων), POBA= plain old balloon angioplasty (απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι).

### 3.3 Εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου οφειλόμενου στον ασθενή

Στην εκτίμηση του περιεπεμβατικού αιμορραγικού κινδύνου, εκτός από τον αιμορραγικό κίνδυνο που οφείλεται στο είδος της επέμβασης, πρέπει να λάβουμε υπόψη και τον ιδιοσυγκρασιακό κίνδυνο αιμορραγίας του ίδιου του ασθενή που βασίζεται στην ηλικία, τις συννοσηρότητες και εν γένει στο ιστορικό του.<sup>45</sup>

#### 3.3.1 Αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή

Από τη μελέτη κοορτής των Tafur et.al., προέκυψε ότι η παρουσία μιτροειδούς μηχανικής βαλβίδας, ενεργού καρκίνου, το ιστορικό προηγηθείσας αιμορραγίας και η θρομβοκυτοπενία αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες μείζονος περιεγχειρητικής αιμορραγίας.<sup>46</sup> Το «BleedMAP» score που προτάθηκε από την παρατήρηση 2.484 επεμβάσεων, για τη διαχείριση της περιεγχειρητικής γεφύρωσης, χρησιμοποιεί αυτούς

τους 4 παράγοντες και έδειξε ότι η παρουσία τους σχετίζεται με αυξημένο περιεπεμβατικό αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>47,29</sup> Παρόλα αυτά, μέχρι στιγμής το score, δεν έχει αξιολογηθεί από προοπτικές μελέτες.<sup>47</sup>

Το κείμενο ομοφωνίας για την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, της ομάδας ειδικών του Αμερικάνικου Κολέγιου Καρδιολογίας<sup>8</sup>, στους παράγοντες που προδιαθέτουν σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο συμπεριλαμβάνει:

- το ιστορικό αιμορραγίας το τελευταίο τρίμηνο, συμπεριλαμβανομένων επεισοδίων ενδοκράνιας αιμορραγίας
- το ιστορικό αιμορραγίας σε παρόμοια επέμβαση με αυτή που θα υποβληθεί ο ασθενής
- το ιστορικό αιμορραγίας σε θεραπεία γεφύρωσης
- τις αριθμητικές ή λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων
- τη λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ. αντιαιμοπεταλιακά ή ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα)
- τις υψηλότερες από το θεραπευτικό εύρος τιμές του INR

Οι παραπάνω παράγοντες προτείνεται να συνεκτιμώνται με το HAS-BLED score στην αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου οφειλόμενου στον ασθενή. Η χρησιμότητά τους δεν περιορίζεται μόνο στον προσδιορισμό του αιμορραγικού κινδύνου, αλλά χρησιμεύουν και για να υποδείξουν τροποποιήσιμες παραμέτρους, με στόχο τη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου.<sup>8</sup>

Το HAS-BLED score (πίνακας 9)<sup>45</sup> που προτάθηκε το 2010 για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή,<sup>48</sup> φάνηκε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη αιμορραγίας από τη θεραπεία γεφύρωσης στους ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια αντιπηκτική αγωγή. Η πιθανότητα κλινικά σημαντικής αιμορραγίας σε

ασθενείς με score < 3 είναι μικρότερη του 1%, ενώ για τους ασθενείς με score > 3 η πιθανότητα φαίνεται να ξεπερνάει το 11%.<sup>49</sup>

Πίνακας 9: HAS-BLED score HAS-BLED score για εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που λαμβάνουν χρόνια από του στόματος αντιπηκτική αγωγή

Αρχικό γράμμα		Βαθμοί
<b>H</b>	Υπέρταση ( <b>Hypertension</b> ) <sup>a</sup>	1
<b>A</b>	Παθολογική ( <b>Abnormal</b> ) νεφρική ή/και ηπατική λειτουργία <sup>b</sup>	1 ή 2
<b>S</b>	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ( <b>Stroke</b> ) στο ιστορικό <sup>c</sup>	1
<b>B</b>	Αιμορραγία ( <b>Bleeding</b> ) στο ιστορικό <sup>d</sup>	1
<b>L</b>	Ασταθές ( <b>Labile</b> ) INR <sup>e</sup>	1
<b>E</b>	Ηλικιωμένοι ( <b>Elderly</b> ) άνω των 65 ετών	1
<b>D</b>	Φάρμακα ( <b>Drugs</b> ) ή/και αλκοόλ <sup>f</sup>	1 ή 2
	Μέγιστο:	9 βαθμοί

<sup>a</sup> Υπέρταση ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση >160 mm Hg.

<sup>b</sup> Παθολογική νεφρική λειτουργία ορίζεται αν υφίσταται θεραπεία αιμοκάθαρσης ή νεφρική μεταμόσχευση ή κρεατινίνη ορού  $\geq 200$  mmol/L.

<sup>c</sup> Παθολογική ηπατική λειτουργία ορίζεται ως χρόνια ηπατοπάθεια (π.χ. κίρρωση) ή βιοχημικές ενδείξεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (π.χ. χολερυθρίνη >2 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, σε συνδυασμό με επίπεδα είτε ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης είτε αλανινικής αμινοτρανσφεράσης είτε αλκαλικής φωσφατάσης >3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο).

<sup>d</sup> Αιμορραγία αναφέρεται σε ιστορικό αιμορραγίας ή κληρονομική/επίκτητη προδιάθεση προς αιμορραγία.

<sup>e</sup> Ασταθές INR αναφέρεται σε ασταθή/υψηλά επίπεδα INR ή ανεπαρκή χρόνο στο θεραπευτικό εύρος (time in therapeutic range, π.χ. <60%).

<sup>f</sup> Φάρμακα ή αλκοόλ αναφέρονται στην ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων όπως τα αντιαιμοπεταλιακά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κατάχρηση αλκοολικών ποτών

Η προεγχειρητική μέτρηση του INR (International Normalization Ratio) αποτελεί τον βασικό δείκτη εκτίμησης της δράσης των φαρμάκων που ανταγωνίζονται τη δράση της βιταμίνης K (VKA: Vitamin K Antagonist). Η μέτρησή του συστήνεται να διενεργείται καθημερινά 7 με 5 μέρες πριν την προγραμματισμένη επέμβαση ούτως ώστε να προσδιοριστεί ο απαραίτητος χρόνος διακοπής του φαρμάκου στην περίπτωση υπερθεραπευτικών επιπέδων (INR > 3).<sup>8</sup> Αντίστοιχη μέτρηση προτείνεται και στην περίπτωση της ασενοκουμαρόλης, για την οποία φαίνεται να επαρκεί συντομότερο διάστημα προεγχειρητικής διακοπής (3 ημέρες)<sup>50</sup>

Στον προσδιορισμό του αιμορραγικού κινδύνου των ασθενών που λαμβάνουν DOACs, εκτός από τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, σημαντικό ρόλο κατέχουν και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των DOACs. Λόγω του σύντομου χρόνου ημίσειας ζωής τους, το διάστημα προεγχειρητικής διακοπής που απαιτείται είναι μικρότερο συγκριτικά με τα VKA. Η νεφρική λειτουργία του ασθενή, υπολογιζόμενη με τον τύπο Cockcroft-Gault, είναι μείζονος σημασίας για τον προσδιορισμό του υπολειπόμενου φαρμάκου μετά τη διακοπή του. Στον παρακάτω πίνακα περιγράφονται οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των DOACs και ο χρόνος που προτείνεται να διακόπτονται πριν τη διενέργεια μίας επέμβασης (πίνακας 10).<sup>8</sup> Είναι εμφανές ότι ο σωστός καθορισμός της προεγχειρητικής διακοπής των DOACs, μπορεί να παρακάμψει την ανάγκη για θεραπεία γεφύρωσης με μικρού μοριακού βάρους ή με μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη<sup>45</sup>

Πίνακας 10: Προτεινόμενη διάρκεια διακοπής των DOACs, βασισμένη στον αιμορραγικό κίνδυνο της επέμβασης και στην εκτιμώμενη κάθαρση της κρεατινίνης, όταν δε συντρέχουν παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου οφειλόμενοι στον ασθενή Προσαρμογή από Doherty et al.<sup>8</sup>

	Δαβιγατράνη					Απιξαμπάνη, Ριβαροξαμπάνη, Εντοξαμπάνη		
CrCl, mL/min	≥ 80	50 – 79	30 – 49	15 – 29	< 15	> 30	15 – 29	< 15
Υπολογιζόμενος χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου σε ώρες (h)	13 h	15 h	18 h	27 h	30 h εκτός αιμοκάθαρσης	6 – 15 h	A: 17 h P: 9 h E: 17 h	A: 17 h* P: 13 h* E: 10 – 17 h* *εκτός αιμοκάθαρσης
<b>Αιμορραγικός κίνδυνος οφειλόμενος στην επέμβαση και προτεινόμενη διάρκεια προεγχειρητικής διακοπής σε ώρες (h)</b>								
Χαμηλός	≥ 24 h	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 72 h	Δεν υπάρχουν δεδομένα <b>a</b>	≥ 24 h	≥ 36 h	Δεν υπάρχουν δεδομένα <b>c</b>
Απροσδιόριστος, μέτριος ή υψηλός	≥ 48 h	≥ 72 h	≥ 96 h	≥ 120 h	Δεν υπάρχουν δεδομένα <b>b</b>	≥ 48 h	Δεν υπάρχουν δεδομένα <b>d</b>	

Η προτεινόμενη διάρκεια διακοπής υπολογίζεται σύμφωνα με το χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου και προκύπτει από διακοπή ίση με 2 έως 3 φορές του χρόνου ημίσειας ζωής για χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις και ίση με 4 έως 5 φορές για τις επεμβάσεις με απροσδιόριστο, μέτριο ή υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο. CrCl = κάθαρση της κρεατινίνης.

**a** Συστήνεται η μέτρηση του χρόνου αραιωμένης θρομβίνης ή διακοπή για ≥ 96 h

**b** Συστήνεται η μέτρηση του χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT = diluted thrombin time)

**c** Συστήνεται η μέτρηση των επιπέδων αντι-Χ<sub>a</sub> και/ή διακοπή για ≥ 48 h

**d** Συστήνεται η μέτρηση των επιπέδων αντι-Χ<sub>a</sub> και/ή διακοπή για ≥ 72 h

Στην περίπτωση έκτακτων επεμβάσεων, όπου δεν υπάρχει η δυνατότητα του απαραίτητου χρονικού διαστήματος διακοπής των DOACs, η υπολειπόμενη δράση του φαρμάκου μπορεί να προσδιοριστεί με τη βοήθεια εργαστηριακών εξετάσεων. Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT = diluted thrombin time), ο χρόνος πήξεως και η χρωμογονική ανάλυση της εκαρίνης (ECT: ecarin clotting time, ECA: ecarin chromogenic assay) καθώς και με μικρότερη ευαισθησία ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT: activated partial thromboplastin time) και ο χρόνος θρομβίνης (TT: thrombin time) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αναδείξουν τη δράση της δαβιγατράνης. Αντίστοιχα στους ασθενείς που λαμβάνουν άμεσους από του στόματος αναστολείς του παράγοντα X μπορούμε να μετρήσουμε την αντι-Xa δραστηριότητα (Anti-Xa Activity).<sup>34</sup> Σε αντιδιαστολή με τη μέτρηση του INR που μας δίνει μία ποσοτική εκτίμηση της δράσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών, οι παραπάνω εξετάσεις μας δίνουν περισσότερο μία αδρή εκτίμηση για τη δράση των μη-κουμαρινικών από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs). Η αξία αυτών των εξετάσεων, αναδεικνύεται από το γεγονός ότι ακόμη και η ολιγώρη καθυστέρησή της επέμβασης θα συνέβαλε στη μείωση της αιμορραγίας. Στον πίνακα 11 περιγράφονται οι προτεινόμενες εξετάσεις ανάλογα με την φαρμακευτική ουσία που λαμβάνει ο ασθενής.<sup>50</sup>

Πίνακας 11: Επίδραση των DOACs στις εξετάσεις του πήκτικού μηχανισμού και στις προτεινόμενες (ειδικές) εξετάσεις  
Μετάφραση από Shih et al.<sup>50</sup>

Κατηγορία Φαρμάκου	Από του στόματος αναστολείς	Συμβατικές Εξετάσεις Πήξης			Ειδικές Εξετάσεις Πήξης		
		PT	APTT	TT	dTT	ECT/ ECA	Αντι-Xa δραστηριότητα
Άμεσοι Αναστολείς της Θρομβίνης	Δαβιγατράνη	↑/↔	↑	↑	↑	↑	ΔΣ
Αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X	Ριβαροξαμπάνη	↑/↔	↑/↔	ΔΣ	ΔΣ	ΔΣ	↑
	Απιξαμπάμη	↑/↔	↑/↔	ΔΣ	ΔΣ	ΔΣ	↑
	Εντοξαμπάνη	↑/↔	↑/↔	ΔΣ	ΔΣ	ΔΣ	↑

**PT** = χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time), **aPTT** = ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time), **TT** = χρόνος θρομβίνης (thrombin time), **dTT** = χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (diluted thrombin time), **ECT** = Χρόνος πήξεως εκαρίνης (ecarin clotting time), **ECA** = χρωμογονική ανάλυση της εκαρίνης (ecarin chromogenic assay)

**Χρωματικός κώδικας:** Κόκκινο = μη ενδεδειγμένη εξέταση, Κίτρινο = μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη κλινικά σημαντικών επιπέδων του φαρμάκου και για την ποσοτική εκτίμηση, Πράσινο = το πιο ενδεδειγμένο διαθέσιμο τεστ.

↑ αυξημένο, ↔ χωρίς μεταβολή, ΔΣ = δε συνιστάται

### 3.3.2 Αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Τα οφέλη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πρέπει πάντα να σταθμίζονται με την αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου που προκαλεί, ιδιαίτερα όταν συντρέχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες όπως φαίνεται στον πίνακα 12<sup>7,51</sup>

Πίνακας 12: Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο<sup>7</sup>

Ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή παράλληλα με διπλή αντιαιμοπεταλιακή
Προχωρημένη ηλικία (> 75 έτη)
Ευπαθείς – ευάλωτοι ασθενείς (frailty)
Αναιμία, με αιμοσφαιρίνη < 110 g/L
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 40 mL/min)
Χαμηλό βάρος σώματος (< 60 kg)
Προηγούμενες νοσηλείες λόγω αιμορραγίας
Προηγούμενα αγγειακά εγκεφαλικά / ενδοκράνιες αιμορραγίες
Τακτική ανάγκη λήψης Μη-Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ή πρεδνιζόνης

Ο αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, δεν έχει μελετηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία<sup>11</sup> και σε αντίθεση με τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά, δεν υπάρχει ειδικό score για την εκτίμησή του. Το HEMORR<sub>2</sub>HAGES score<sup>52</sup> και το ATRIA score<sup>53</sup> χρησιμοποιούνται σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Το ORBIT<sup>54</sup> score, που συνυπολογίζει τη λήψη αντιαιμοπεταλιακών και μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), προτείνεται κι αυτό για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Ενώ το CRUSADE score<sup>55</sup> αξιολογεί τον κίνδυνο αιμορραγίας στους ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST (STEMI: Non ST elevation Myocardial Infarction). Κανένα από αυτά τα score δεν έχει αξιολογηθεί περιεγχειρητικά. Το HAS-BLED<sup>48</sup> είναι το μοναδικό score με χαρακτηριστικά που επιτρέπουν την εφαρμογή του σε ασθενείς που

λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και ενδεχομένως θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του προεγχειρητικού αιμορραγικού κινδύνου.<sup>2</sup>

Από τη μετανάλυση των Burger W. και Chemnitius JM σε περισσότερου από 49.000 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη-καρδιοχειρουργική επέμβαση, φάνηκε ότι η λήψη χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος από ασθενείς με προηγηθείσα τοποθέτηση στεφανιαίων stent, δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας την περιεγχειρητική περίοδο. Εξαιρέση αποτελούν οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις (ενδοκράνιες, σπονδυλικής στήλης) και επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου (διουρηθρική προστατεκτομή).<sup>1,43,56</sup> Για τους ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> των αιμοπεταλίων (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) δεν υπάρχουν περιεπεμβατικές μελέτες που να συστήνουν τη συνέχιση ή την προεγχειρητική διακοπή τους. Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προκαλεί αύξηση της αιμορραγικής διάθεσης, παρόμοια με τη λήψη βαρφαρίνης, που ενδεχομένως αυξάνει και τον περιεπεμβατικό αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>2</sup> Για το λόγο αυτό, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία συστήνει τη διακοπή της πρασουγρέλης (7 ημέρες), της κλοπιδογρέλης (5 ημέρες) και της τικαγρελόρης (3 ημέρες) πριν τη διενέργεια μίας επέμβασης, ενώ δε θεωρεί υποχρεωτική τη διακοπή της ασπιρίνης εάν το επιτρέπει ο αιμορραγικός κίνδυνος της επέμβασης.<sup>43</sup> Φαίνεται ότι η ο αιμορραγικός κίνδυνος από τη λήψη μόνο ασπιρίνης, είναι 3,4 φορές χαμηλότερος από τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.<sup>57</sup>

Οι φαρμακοδυναμικές (αντιστρέψιμη ή μη-αντιστρεπτή δράση στα αιμοπετάλια) και φαρμακοκινητικές (χρόνος ημίσειας ζωής) ιδιότητες των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, παρέχουν πληροφορίες που βοηθούν τον προσδιορισμό της χρονικής στιγμής για τη διακοπή και την επανέναρξή τους (πίνακας 13).<sup>2</sup>



Πίνακας 13: Φαρμακολογικές ιδιότητες των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων  
(με επίκεντρο την περιεπεμβατική διαχείρισή τους)<sup>2</sup>

Αντιαιμοπεταλιακό	Μηχανισμός δράσης	Φαρμακοκινητική (χρόνος ημίσειας ζωής)	Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες (αναστολή της δράσης των αιμοπεταλίων)	Υπολειπόμενη δράση των αιμοπεταλίων 4 ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου	Υπολειπόμενη δράση των αιμοπεταλίων 7 ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	COX-1/COX-2 αναστολέας	8 ώρες	Μη αναστρέψιμη για όλη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων (7 – 10 ημέρες)	20%	90%
Κλοπιδογρέλη	ADP P2Y <sub>12</sub> αναστολέας	8 ώρες	Μη αναστρέψιμη	30%	90%
Πρασουγρέλη	ADP P2Y <sub>12</sub> αναστολέας	8 ώρες	Μη αναστρέψιμη	10 – 20 %	80%
Τικαγρελόρη	ADP P2Y <sub>12</sub> αναστολέας	8 ώρες	Αναστρέψιμη	70% (δύο ημέρες μετά τη διακοπή)	90% (4 – 5 ημέρες μετά τη διακοπή)
Διπυριδαμόλη	Αναστολέας Φωσφοδιεστεράσης	10 ώρες	Αναστρέψιμη	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο
Σιλοσταζόλη	Αναστολέας Φωσφοδιεστεράσης	10 ώρες	Αναστρέψιμη	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο
Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)	COX-1/COX-2 αναστολείς	4 – 20 ώρες	Αναστρέψιμη	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο
Τιροφιμπάνη	Αναστολέας της γλυκοπρωτεΐνης-P IIb/IIIa	2 ώρες	Άμεση έναρξη δράσης Αναστρέψιμη	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο
Επτιφιβατίδη	Αναστολέας της γλυκοπρωτεΐνης-P IIb/IIIa	2 ώρες	Άμεση έναρξη δράσης Αναστρέψιμη	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο
Καγκρελόρη	P2Y <sub>12</sub> αναστολέας	< 10 λεπτά	Άμεση έναρξη δράσης Αναστρέψιμη	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο

## **Κεφάλαιο 4**

### **4.1. Συζήτηση**

Όπως φαίνεται από τα επιδημιολογικά δεδομένα, η περιεπεμβατική ρύθμιση της αντιθρομβωτικής αγωγής είναι καθημερινό πρόβλημα στην σύγχρονη ιατρική πρακτική. Η παγκόσμια αύξηση του προσδόκιμου ηλικίας έχει ως συνέπεια την αύξηση των ασθενών με νοσήματα που χρήζουν αντιθρομβωτικής αγωγής (κολπική μαρμαρυγή, στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειακή νόσος) και κατά συνέπεια των ασθενών που θα χρειαστούν ρύθμιση της αγωγής για τη διενέργεια χειρουργικών ή άλλων επεμβάσεων. Η περιεπεμβατική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής, ιδανικά εξατομικευμένη για τον κάθε ασθενή, αποτελεί μία πρόκληση που απαιτεί τη συνεργασία πολλαπλών ειδικοτήτων, τόσο αυτών που σχετίζονται άμεσα με την επέμβαση (αναισθησιολόγοι, χειρουργοί, ενδοσκόποι, επεμβατικοί καρδιολόγοι, αιματολόγοι), όσο και αυτών που επιμελούνται την αγωγή του ασθενή πριν από την επέμβαση (παθολόγος, καρδιολόγος). Η ομάδα ειδικών, αφού αποφασίσει την κατάλληλη στρατηγική, οφείλει να συζητήσει με τον ασθενή τους ενδεχόμενους κινδύνους και τα οφέλη της και να ζητήσει τη συγκατάθεσή του.

Πρωταρχικό ρόλο για τη ρύθμιση της αγωγής παίζει η εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου που απορρέει από την ίδια την επέμβαση καθώς και του θρομβωτικού κινδύνου που διατρέχει ο ασθενής από τη διακοπή ή του αιμορραγικού κινδύνου από τη συνέχιση της αντιθρομβωτικής αγωγής περιεπεμβατικά. Ο συνολικός αιμορραγικός κίνδυνος (επέμβασης και ασθενούς) είναι αυτός που θα αναδείξει την ανάγκη και τη χρονική στιγμή διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής προεπεμβατικά, καθώς και τη χρονική στιγμή επανέναρξης της αγωγής μετεγχειρητικά. Αντίστοιχα ο συνολικός θρομβωτικός κίνδυνος (ασθενούς και επέμβασης) θα υποδείξει την ανάγκη γεφύρωσης.

Παρότι αποτελεί καθημερινό πρόβλημα μείζονος σημασίας για την περιεπεμβατική διαχείριση των ασθενών, στη βιβλιογραφία δε συναντάμε υψηλής ποιότητας δεδομένα. Παρατηρείται ένδεια μελετών και οι περισσότερες οδηγίες οφείλονται σε δεδομένα από τη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής εκτός επεμβάσεων, καθώς και από τη γνώμη ειδικών (expert opinion). Σε αυτό συμβάλλει ο μικρός αριθμός ομάδων ελέγχου και κυρίως η δυσκολία ανάθεσης ομάδας η οποία θα λάβει εικονικό φάρμακο (placebo) αντί αγωγής γεφύρωσης. Επίσης στην πολυπλοκότητα του προβλήματος συντελεί η διαφορετική προσέγγιση από τις επιμέρους ειδικότητες. Για παράδειγμα, οι χειρουργοί στις οδηγίες τους, εκτιμούν τον αιμορραγικό κίνδυνο σύμφωνα με τη δυσκολία να επιτύχουν αιμόσταση στο χειρουργικό πεδίο και όχι σύμφωνα με το αιμορραγικό προφίλ του ασθενή (κλινικά χαρακτηριστικά και αντιθρομβωτική αγωγή). Αντίστοιχα η προσέγγιση του θρομβωτικού κινδύνου από τους καρδιολόγους δίνει μεγαλύτερη βαρύτητα στην κλινική εικόνα και τα αγγειογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενή και μικρότερη στο θρομβωτικό κίνδυνο που απορρέει από την επέμβαση. Επιπλέον διαφορετικές ομάδες χειρουργών αποδίδουν διαφορετικό αιμορραγικό κίνδυνο σε μία χειρουργική επέμβαση, αναλόγως της χειρουργικής τεχνικής που εφαρμόζουν. Για το λόγο αυτό κρίνεται θεμιτή, σε κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα, η σύσταση μίας ομάδας από ιατρούς των επιμέρους ειδικοτήτων που εμπλέκονται στη ρύθμιση της αντιθρομβωτικής αγωγής, με σκοπό τη θέσπιση κοινών κατευθυντήριων γραμμών και την εξατομικευμένη προσέγγιση ιδιαίτερα πολύπλοκων περιστατικών όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο.<sup>58</sup>

Η έννοια του θρομβωτικού κινδύνου των επεμβάσεων περιλαμβάνει τόσο το ενδεχόμενο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όσο και τις ισχαιμικές εκδηλώσεις του μυοκαρδίου. Στην κατηγοριοποίηση των επεμβάσεων, βάσει του ισχαιμικού καρδιολογικού κινδύνου, που προτάθηκε το 1996 από τον Eagle et al.<sup>14</sup>, δεν παρατηρούμε σημαντικές αλλαγές μέχρι σήμερα.

Η διαστρωμάτωση των επεμβάσεων σύμφωνα με τον αιμορραγικό τους κίνδυνο, βασίζεται στην πιθανότητα εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας εντός 30 ημερών από την επέμβαση σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή. Στις επεμβάσεις υψηλού κινδύνου η πιθανότητα αυτή είναι μεγαλύτερη του 2% και συστήνεται η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής για χρόνο που ισοδυναμεί με 4 έως 5 ημίσεις ζωής του φαρμάκου, ενώ για τις επεμβάσεις χαμηλού/μέτριου αιμορραγικού κινδύνου μπορούμε να δεχθούμε μικρότερους χρόνους διακοπής (ίσους με 2 – 3 χρόνους ημίσεως ζωής), επιτρέποντας την παραμονή μικρής υπολειπόμενης αντιπηκτικής δράσης. Στις επεμβάσεις ελάχιστου αιμορραγικού κινδύνου, η πιθανότητα μείζονος αιμορραγίας έως και 30 ημέρες μετά την επέμβαση, προσεγγίζει το 0% και κατά συνέπεια μπορούμε να προχωρήσουμε σε αυτές χωρίς να διακόψουμε την αντιπηκτική αγωγή. Εναλλακτικά εάν θέλουμε να αποφύγουμε τη στιγμή της μέγιστης αντιπηκτικής δράσης, μπορούμε να διακόψουμε το αντιπηκτικό μία μέρα πριν την επέμβαση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η νευροαξονική αναισθησία συμπεριλαμβάνεται στις επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, όχι λόγω της πιθανότητας ή του μεγέθους της αιμορραγίας, αλλά λόγω των σοβαρών συνεπειών που μπορεί να επιφέρει η δημιουργία ενός επισκληριδίου αιματώματος (πάρεση, πληγία, απώλεια ελέγχου των σφιγκτήρων). Η επίδραση των διαφόρων τεχνικών στη διενέργεια των επεμβάσεων φαίνεται στη περίπτωση της στεφανιογραφίας, όπου η κερκιδική προσπέλαση ενέχει μικρότερο αιμορραγικό κίνδυνο από τη μηριαία. Η ομάδα της R.Rossini (surgery after standing group) επισημαίνει τη σημασία εκτίμησης του αιμορραγικού κινδύνου των επεμβάσεων σύμφωνα με την εμπειρία και την εξειδικευμένη γνώση του χειρουργού.

Το κείμενο ομοφωνίας ειδικών του Αμερικάνικου Κολεγίου Καρδιολογίας που εκδόθηκε στην αντίστοιχη εφημερίδα (Journal of the American College of Cardiology, Vol 69, No 7, 2017), σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, περιλαμβάνει ένα παράρτημα με την

κατηγοριοποίηση των πιο συχνών επεμβάσεων, βάσει του αιμορραγικού κινδύνου, από είκοσι διαφορετικές ειδικότητες. Η κατάταξη διαχωρίζει τις επεμβάσεις σε τέσσερις κατηγορίες: 1) κλινικά ασήμαντου, 2) χαμηλού, 3) αβέβαιου και 4) ενδιάμεσου – υψηλού κινδύνου για αιμορραγία.<sup>8</sup> Η δυσκολία της κατάταξης ορισμένων επεμβάσεων, (κατηγορία αβέβαιου αιμορραγικού κινδύνου) προκύπτει από τη διαφορετική εκτίμηση και τεχνική του κάθε χειρουργού. Συνεπώς προτείνεται, κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα να έχει τη δική του λίστα αιμορραγικού κινδύνου των χειρουργικών επεμβάσεων, διαμορφωμένη με τη σύμφωνη γνώμη των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων.

Το σχήμα διαστρωμάτωσης του θρομβωτικού κινδύνου οφειλόμενου στον ασθενή, αποτελεί μία αδρή προσέγγιση βασισμένη κυρίως στην πιθανότητα θρόμβωσης λόγω των παραγόντων που το απαρτίζουν και όχι σε ποσοστά περιεπεμβατικών θρομβωτικών επεισοδίων. Η κατηγοριοποίηση σε υψηλού, μετρίου και χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου έχει ως κύριο σκοπό να αναγνωρίσει τους ασθενείς που θα χρειαστούν θεραπεία γεφύρωσης. Από τα πρόσφατα δεδομένα της μελέτης BRIDGE<sup>20</sup> φάνηκε ότι η θεραπεία γεφύρωσης δε μειώνει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο στους ασθενείς χαμηλού και μετρίου κινδύνου. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης PERIOP-2<sup>59</sup> για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου και για ένα ποσοστό των ασθενών μετρίου κινδύνου που έφεραν προσθετική μεταλλική βαλβίδα.

Επιπλέον μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά πρέπει να ξεχωρίσουμε αυτούς που λαμβάνουν DOACs. Αφενός γιατί τα φάρμακα αυτά δεν ενδείκνυνται για τη θεραπεία ασθενών με μεταλλική βαλβίδα και αφετέρου γιατί υπάρχουν ενδείξεις ότι η προεγχειρητική τους διακοπή μπορεί να γίνει χωρίς τη γεφύρωση με ηπαρίνη.<sup>3</sup> Ενδεχομένως μέλλουσες μελέτες να οδηγήσουν στην κατάργηση του διαχωρισμού χαμηλού και μεσαίου θρομβωτικού κινδύνου ή να προτείνουν μία διαφορετική κατηγορία για τους ασθενείς που φέρουν προσθετικές βαλβίδες ή για αυτούς που λαμβάνουν DOACs.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά είναι εμφανής η έλλειψη score προσδιορισμού του θρομβωτικού κινδύνου. Η εκτίμηση βασίζεται κυρίως στα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή, τον τύπο του stent, την ευάλωτη περίοδο ενδοθηλιοποίησης του stent και τη διάρκεια της αγωγής. Η χρονική απόσταση της επέμβασης από την αγγειοπλαστική και η ευάλωτη περίοδος της ενδοπρόθεσης, αποτελούν τροποποιήσιμους παράγοντες. Η επέμβαση μπορεί να προγραμματιστεί σε μελλοντική ημερομηνία, εφόσον ο κίνδυνος από την αναβολή της είναι μικρότερος από τον κίνδυνο θρόμβωσης του stent. Ενδεχομένως με τη μελλοντική χρήση φαρμάκων γεφύρωσης των αντιαιμοπεταλιακών (καγκρελόρη) να προκύψει η ανάγκη δημιουργίας score για τον αποτελεσματικότερο προσδιορισμό του θρομβωτικού κινδύνου των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά.

Οι παράγοντες που προτείνεται να συνεκτιμώνται με το HAS-BLED score στην εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου του ασθενή, επιδέχονται κατάλληλης παρέμβασης με σκοπό τη μείωση του αιμορραγικού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να επιλεγεί διαφορετική χειρουργική προσέγγιση (τεχνική), όπου αυτό είναι δυνατό, να διενεργηθεί μετάγγιση στην περίπτωση αριθμητικών ή λειτουργικών διαταραχών των αιμοπεταλίων, να χορηγηθεί βιταμίνη-K προεγχειρητικά για την ομαλοποίηση της τιμής του INR ή ακόμη και να αλλάξει η ημερομηνία διενέργειας μίας προγραμματισμένης επέμβασης, έως ότου επιτευχθούν οι βέλτιστες συνθήκες για τον περιορισμό της αιμορραγίας.

Λόγω του μικρού αριθμού δεδομένων σχετικά με το είδος των επεμβάσεων που μπορούν να διενεργηθούν χωρίς τη διακοπή των DOACs, το ACC προτείνει, η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου να ξεκινάει με τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή (νεφρική λειτουργία) και εν συνεχεία να εκτιμάται ο αιμορραγικός κίνδυνος της επέμβασης. Αυτή η προσέγγιση ενδεχομένως να αναθεωρηθεί όταν προκύψουν περισσότερα δεδομένα.

## 4.2. Συμπεράσματα

Η εκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου, συνολικά του ασθενούς και της επέμβασης, αποτελεί το πρωταρχικό βήμα για την περιεπεμβατική ρύθμιση της αντιθρομβωτικής αγωγής. Είναι εμφανές ότι χρειαζόμαστε περισσότερες μελέτες επικεντρωμένες στο αντικείμενο, ιδανικά με τη συμμετοχή ειδικών από όλες τις ειδικότητες που εμπλέκονται στην περιεπεμβατική περίοδο. Οι μελέτες θα πρέπει να έχουν κοινά κριτήρια διαστρωμάτωσης του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου. Μόνο έτσι θα είναι εφικτή η σύγκριση των αποτελεσμάτων και ορθότερη η εξαγωγή συμπερασμάτων που θα οδηγήσουν στη δημιουργία συστάσεων για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών.

## **Βιβλιογραφία**

- 1) **Banerjee S, Angiolillo DJ, Boden WE, et al.** “Use of Antiplatelet Therapy/DAPT for Post-PCI Patients Undergoing Noncardiac Surgery”, *J Am Coll Cardiol.*, 2017 Apr 11;69 (14):1861-1870.
- 2) **Douketis JD, Darvish-Kazem S, Spencer N, Tafur A.** “Perioperative management of patients who are receiving antiplatelet therapy: a case-based, evidence-informed approach.”, *Pol Arch Intern Med.*, 2018 Dec 21;128(12):771-778.
- 3) **Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J. et al.** “Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant.”, *JAMA Intern Med.*, 2019;179(11):1469–1478.
- 4) **Godier A, Fontana P, Motte S. et al.** “Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR).”, *Anaesth Crit Care Pain Med.*, 2018 Aug;37(4):379-389.
- 5) **Spyropoulos, A.C., Brohi, K., Caprini, J. et al.** “Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk.”, *J Thromb Haemost*, 2019 17: 1966-1972.
- 6) **Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD.** “Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery.”, *J Thromb Haemost.*, 2016 May;14(5):875-85.
- 7) **Mehta SR, Baine KR, Cantor WJ. Et al.** “2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy.” *Can J Cardiol.*, 2018 Mar;34(3):214-233.



- 8) **Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ et al.** “2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force.”, *J Am Coll Cardiol.*, 2017 Feb 21;69(7):871-898.
  
- 9) **Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A. et al.** “2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA).”, *Eur Heart J.*, 2014 Sep 14;35(35):2383-43.
  
- 10) **Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I.** “Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature.”, *Surg Laparosc Endosc.*, 1997 Aug;7(4):324-31.
  
- 11) **Spyropoulos AC, Douketis JD.** “How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery.”, *Blood.*, 2012 Oct 11;120(15):2954-62.
  
- 12) **Roberta Rossini, Giuseppe Tarantini, Giuseppe Musumeci et al.** “A Multidisciplinary Approach on the Perioperative Antithrombotic Management of Patients With Coronary Stents Undergoing Surgery: Surgery After Stenting 2”, *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2018, Volume 11, Issue 5, Pages 417-434.
  
- 13) **Wirthlin DJ, Cambria RP.** “Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery.”, *Prog Cardiovasc Dis.*, 1998 Mar-Apr;40(5):453-68.
  
- 14) **Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR. et al.** “Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery).” *J Am Coll Cardiol.*, 1996 Mar 15;27(4):910-48.
  
- 15) **Dripps RD.** “New classification of physical status.” *Anesthesiology*, 1963; 24: 111.

- 16) Meyer Saklad.** “GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES.” *Anesthesiology*, 1941; 2:281–284.
- 17) Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL et al.** “The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery.”, *Ann Surg.*, 2012 Apr;255(4):696-702.
- 18) Αρναούτογλου Ε, Τρικούπη Α, Κλήμη Π. et al.** «ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ», *Κατευθυντήριες οδηγίες Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας*, 2016.
- 19) Steffel J, Verhamme P, Potpara TS. et al.** “The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.” *Eur Heart J.*, 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.
- 20) Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S. et al.** “Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation.”, *N Engl J Med.*, 2015 Aug 27;373(9):823-33.
- 21) Nathan P. Clark, James D. Douketis, Vic Hasselblad. et al.** “Predictors of perioperative major bleeding in patients who interrupt warfarin for an elective surgery or procedure: Analysis of the BRIDGE trial.”, *American Heart Journal*, Volume 195, 2018, Pages 108-114.
- 22) Birnie D, Healey JS, Krahm A. et al.**, “Bridge or continue Coumadin for device surgery: a randomized controlled trial rationale and design”. *Curr Opin Cardiol.*, 2009 Jan;24(1):82-7.
- 23) Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P. et al.**, “Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial.”, *Circulation.*, 2014 Jun 24;129(25):2638-44.

- 24) Birnie DH, Healey JS, Wells GA. et al.** “Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2).”, *Eur Heart J.*, 2018 Nov 21;39(44):3973-3979.
- 25) Nazha B, Pandya B, Cohen J. et al.**, “Periprocedural Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation.” *Circulation.* 2018 Oct 2;138(14):1402-1411.
- 26) Caprini JA, Arcelus JJ, Hasty JH. Et al.** “Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients.” *Semin Thromb Hemost.*, 1991;17 Suppl 3:304-12.
- 27) Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas P. et al.** “Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.”, *Chest.*, 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S-e277S.
- 28) Caprini DVT Risk Assessment App – Venous Resource Center ([venousdisease.com](http://venousdisease.com))**
- 29) Ortel TL.** “Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy.”, *Blood.*, 2012 Dec 6;120(24):4699-705.
- 30) Kearon C, Hirsh J.** “Management of anticoagulation before and after elective surgery.” *N Engl J Med.*, 1997 May 22;336(21):1506-11.
- 31) Bahl V, Hu HM, Henke PK. et al.** “A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method.” *Ann Surg.*, 2010 Feb;251(2):344-50.
- 32) Nikolakopoulos I, Spyropoulos AC.** “Heparin Bridging Therapy for Patients on Chronic Oral Anticoagulants in Periprocedural Settings.” *Semin Thromb Hemost.*, 2020 Feb;46(1):26-31.
- 33) Gage BF, Waterman AD, Shannon W. et al.** “Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation.” *JAMA.*, 2001 Jun 13;285(22):2864-70.

- 34) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R. et al.** “Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation.” *Chest.*, 2010 Feb;137(2):263-72.
- 35) Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY.** “Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study.” *Eur Heart J.*, 2012 Jun;33(12):1500-10.
- 36) Douketis JD, Berger PB, Dunn AS. et al.** “The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).”, *Chest.*, 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S.
- 37) Siegal D, Yudin J, Kaatz S.** “Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates.” *Circulation.*, 2012 Sep 25;126(13):1630-9.
- 38) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA. et al.** “Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.” *Chest.*, 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-e350S.
- 39) Cruden NL, Harding SA, Flapan AD. et al.** “Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery.”, *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Jun 1;3(3):236-42.
- 40) Capodanno D, Angiolillo DJ.** “Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery.” *Circulation.*, 2013 Dec 24;128(25):2785-98.

**41) Levine GN, Bates ER, Bittl JA. et al.** “2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery.” *Circulation.*, 2016 Sep 6;134(10):e123-55.

**42) Kim BK, Hong MK, Shin DH. et al.** “A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation).” *J Am Coll Cardiol.*, 2012 Oct 9;60(15):1340-8.

**43) Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA. et al.** 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).” *Eur Heart J.*, 2018 Jan 14;39(3):213-260.

**44) Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL. et al.** “2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS).” *Eur Heart J.*, 2018 Mar 1;39(9):763-816.

- 45)** Κείμενο Συμφωνίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και οχτώ επιστημονικών εταιρειών για την Αντιμετώπιση Αιμορραγιών σε Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος Αντιπηκτική Αγωγή *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση*, 2016 Σεπτέμβριος – Οκτώβριος.
- 46) Tafur A, Douketis JD.** “Perioperative anticoagulant management in patients with atrial fibrillation: practical implications of recent clinical trials.” *Pol Arch Med Wewn.*, 2015;125(9):666-71.
- 47) Tafur AJ, McBane R 2nd, Wysokinski WE. Et al.** “Predictors of major bleeding in periprocedural anticoagulation management.” *J Thromb Haemost.*, 2012 Feb;10(2):261-7.
- 48) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R. et al.** “A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.” *Chest.*, 2010 Nov;138(5):1093-100.
- 49) Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S. et al.** “The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistry (BORDER).” *Thromb Haemost.*, 2012 Jul;108(1):65-73.
- 50) Shih AW, Crowther MA.** “Reversal of direct oral anticoagulants: a practical approach.” *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*, 2016 Dec 2;2016(1):612-619.
- 51) Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH. et al.**, “2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations.”, *Ann Thorac Surg.*, 2012 Nov;94(5):1761-81.
- 52) Gage BF, Yan Y, Milligan PE. et al.** “Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF).” *Am Heart J.*, 2006 Mar;151(3):713-9.
- 53) Fang MC, Go AS, Chang Y.** “A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study.” *J Am Coll Cardiol.*, 2011 Jul 19;58(4):395-401.

**54) O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE. et al.** "The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation." *Eur Heart J.*, 2015 Dec 7;36(46):3258-64.

**55) Subherwal S, Bach RG, Chen AY. et al.** "Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score." *Circulation.*, 2009 Apr 14;119(14):1873-82.

**56) Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD. et al.** "Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis." *J Intern Med.*, 2005 May;257(5):399-414.

**57) Payne DA, Hayes PD, Jones CI. et al.** "Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action." *J Vasc Surg.*, 2002 Jun;35(6):1204-9.

**58) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M. et al.** "European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation." *Europace.*, 2013 May;15(5):625-51.

**59) Michael J. Kovacs, Marc Rodger, Philip S. Wells. et al.** "Double Blind Randomized Control Trial of Postoperative Low Molecular Weight Heparin Bridging Therapy for Patients Who Are at High Risk for Arterial Thromboembolism (PERIOP 2).," *Blood* , 2018; 132 (Supplement 1): 424.